UNIVERSITÉ DE PARIS V
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS-MALADES

Année 1973 N° 17

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

JACQUELINE RAFFARD ÉPOUSE BLASQUEZ
Née le 3 Novembre 1942 à PARIS - XIV°

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1973

L'ANKYLOSTOMOTHÉRAPIE DANS L'HÉMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE.

Président : Monsieur L.C. BRUMPT, Professeur.

UNIVERSITÉ DE PARIS V
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS-MALADES

Année 1973 N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

JACQUELINE RAFFARD ÉPOUSE BLASQUEZ
Née le 3 Novembre 1942 à PARIS - XIV°

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1973

L'ANKYLOSTOMOTHÉRAPIE DANS L'HÉMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE.

Président : Monsieur L.C. BRUMPT, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon mari,

A mes enfants,

A ma famille.

A Monsieur le Professeur L.C. BRUMPT,

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En hommage respectueux et reconnaissant.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552718_0022

PLAN.

-=-=-

I - Introduction

II - Rappel du métabolisme du fer.

III - Hémochromatose généralités.

IV - Essais d'explication physiopathologique de l'Hémochromatose.

V - Diagnostic de l'Hémochromatose primitive.

VI - Différents traitements de l'Hémochromatose.

a) Ankylostomiase thérapeutique.

b) Application clinique.

c) Traitement par les saignées.

d) Traitement par les chélateurs.

VII - Avantages et inconvénients des différentes méthodes.

VIII - Conclusions.

L'ANKYLOSTOMOTHERAPIE DANS L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE.

L'ankylostomiase, maladie banale sur une grande partie du globe, puisqu'elle atteint un milliard d'individus dans les régions tropicales, (soit un quart de la population mondiale) ne suscite pas d'intérêt majeur, sauf dans les milieux spécialisés et les campagnes en vue de son éradication tiennent peu de place dans les organismes internationaux. Ceci tient du fait que, mise à part l'anémie, parallèle au nombre des parasites hébergés, l'ankylostomiase est particulièrement bien supportée, voire bénéfique puisque dans une certaine mesure, elle masque la carence en vitamine B.

Etant donnée l'inocuité de cette maladie, on a essayé d'utiliser ses propriétés anémiantes dans le traitement de la polyglobulie et ce pouvoir d'abaisser le fer sérique dans l'hémochromatose.

L'Ankylostome a été utilisé avec un certain succés dans le traitement des polyglobulies dès 1939 par M. Duvoir, L. Pollet, et L.C. Brumpt et Chenebault.

G. Vigoureux, dans sa thèse, analyse une dizaine de cas traités par cette méthode. Les dix malades inoculés se sont tous améliorés, tant sur le plan clinique que biologique. Le chiffre des globules rouges s'est abaissé de façon significative assez rapidement et a rejoint la normale au bout de 3 à 6 mois.

Par ailleurs, l'ankylostomothérapie au cours des polyglobulies ne présente pas les inconvénients des substances radioactives utilisées à l'heure actuelle ; tel le phosphore radioactif qui peut entraîner des leucoses iatrogènes.

Mais malgré ces avantages l'ankylostomothérapie n'a pas fait beaucoup d'adeptes et j'espère, par ce travail, contribuer à lever en partie, les réticences qu'elle pourrait rencontrer.

En effet, il peut sembler anachronique, à l'ère des isotopes et des greffes d'organes, de s'intéresser au traitement d'une maladie par une autre.

Pour justifier ce travail, je dirai que nous sommes aussi à l'époque de la rentabilité et de la productivité et il m'a semblé bon de remettre au gout du jour, une méthode d'efficacité certaine qui ne nécessite que peu de moyens.

Grâce à Monsieur le Professeur L. Brumpt, qui pratique cette méthode j'ai pu analyser deux observations portant sur deux cas. L'un traité déjà depuis dix ans avec succés, mène une vie normale ; l'autre après un début prometteur, nous a échappé et nous restons sans nouvelle. Enfin à l'occasion de cette étude, j'ai essayé d'appronfondir mes connaissances sur la phisiopathologie de l'hémochromatose, pour tenter d'établir un lien entre les mécanismes d'absorption du fer, et la biologie de l'ankylostome au cours de cette maladie.

METABOLISME DU FER RAPPEL.

Un dixième seulement de la quantité de fer apportée par l'alimentation traverse la muqueuse digestive. Dans l'estomac et duodénum le fer est réduit à l'état ferreux en milieu acide.
La pepsine libère le fer des liaisons organiques.

L'absorption aurait lieu au niveau du duodénum et du jéjunum et la muqueuse interviendrait dans la régulation de l'absorption en fonction des besoins de l'organisme.

1°) Preuves du siège de l'absorption du fer.

Elles ont été possibles grâce à l'utilisation de fer radioactif et à l'examen microscopique des biopsies de muqueuse.

2°) Mécanismes de l'absorption.

Les techniques histologiques et les analyses biochimiques ont permis de détecter dans la cellule duodéno-jégunale et dans le plasma des protéïnes intervenant dans l'absorption martiale : la ferritine, l'apoferritine, l'hémosidérine et la sidérophiline ou transferrine dans le plasma.

- Ferritine :

C'est une chromoprotéide résultant d'une liaison entre l'apoferritine et des micelles d'hydroxyde ferrique colloïdalé. Elle est cristalisable, sa formule :
(Fe OOH) 8 FeO : OPO3 H2 avec un groupe phosphorique pour 9 atomes de fer.
PM : 465.000, la molécule contient 23 % de son poids en fer et 2 000 atomes de fer répartis de façon homogène dans toute la molécule selon Policard.
C'est une forme de stockage du fer. Après traitement par le sulfate de Cadmium, la ferritine est visible dans les tissus sous forme de cristaux en microscopie électronique.

- Apoferritine :

La pepsine et la trypsine hydrolysent la ferritine en apoferritine avec libération de fer ferreux.

- Hémosidérine :

Deuxième stade du stockage, l'hémosidérine est moins soluble dans l'eau que la ferritine et contient une proportion plus grande de mé-

tal : soit un tiers.

L'hémosidérine existe sous quatre forme :

1°) Cristaux de ferritine et d'apoferritine

2°) Cet ensemble entouré d'une membrane

3°) Des amas de ferritine sous forme de billes PAS+

4°) Amas de fer non ferritinique.

- Transferrine ou sidérophiline.

Présente dans le plasma mais aussi dans la lymphe et le liquide céphalo-rachidien, c'est une Béta I globuline qui contient du fer : 0,13 %, deux atomes de fer ferrique par molécule dont le PM est de 90 000. Elle est facilement dissociée par les acides. Le plasma en contient normalement 2,5 g par litre, moins chez les sujets atteints d'hémochromatose. Cette protéïne est synthétisée dans le foie et sa période de demi-vie est de huit jours.

En présence de bicarbonate la tranferrine forme un complexe rose, cette propriété permet son dosage dans le plasma.

Tout le fer circulant dans le plasma est lié à la transferrine. C'est une protéïne de transport.

Mécanisme de l'absorption du fer dans le tube digestif.

Plusieurs théories ont été tour à tour construites pour essayer de déterminer le rôle de chacune de ces protéïnes et leurs inter-relations dans l'absorption du fer par la muqueuse.

1°) Théorie du bloc muqueux (1943)

Pour Hahn et Granick, le système ferritine apoferritine règle l'absorption de la façon suivante :

Le fer ferreux de l'intestin pénètre dans la cellule et stimule la production d'apoferritine. Le passage au travers de la membrane cellulaire se fait grâce à l'existence d'un potentiel d'oxydo-réduction, qui transforme le fer ferreux en fer ferrique. Celui-ci se combine à l'apoferritine et donne de la ferritine. A son tour, la ferritine réduite restitue l'apoferritine et le fer ferreux, au pôle vasculaire de la cellule. Le fer diffuse dans le plasma où il reprend sa forme ferrique et se lie à la transferrine.

La quantité d'apoferritine synthétisée détermine la quantité de fer absorbé. Si l'apoferritine est saturée ou si elle n'est plus synthétisée, l'absorption métallique cesse ou diminue.

2°) Pour Schachter et ses collaborateurs.

La prise du fer se fait en deux étapes : une étape rapide au cours de laquelle le fer pénètre dans la cellule, probablement chélaté à des substances de faible poids moléculaire, sans création de ferritine.

Une étape plus lente au cours de laquelle le métal sort de la cellule et s'intègre au plasma. Elle nécessite une oxydation.

C'est seulement le fer qui n'aurait pas transité aasez rapidement vers le plasma qui serait stocké sous forme de ferritine.

Dans cette théorie, c'est la différence entre la vitesse de pénétration et celle de sortie qui détermine la quantité de fer absorbée et le taux du fer sérique.

3°) Conrad et ses collaborateurs

Pensent que la régulation martiale dépend de la concentration en fer des cellules muqueuses.

Les cellules naissent dans les glandes de Lieberkühn et contiennent du fer "messager". La quantité de métal susceptible de traverser les cellules est déterminée dès la formation de celles-ci ; la durée de vie de la cellule étant de deux à trois jours.

La diminution des besoins entraîne une forte concentration de fer dans les cellules de la muqueuse intestinale et secondairement une diminution de l'absorption. Inversement, l'absorption augmente lorsque la teneur en fer des cellules diminue.

Les sujets sidéropéniques absorbent une proportion plus grande du fer alimentaire que les sujets normosidérémiques ; par ailleurs on a constaté que la teneur en transferrine du plasma intervient dans la rapidité de l'absorption. On peut penser que la sidérophiline joue un rôle dans l'information du fer "messager".

4°) Autres théories.

L'examen histologique des villosités intestinales après coloration spécifique du fer montre que ce métal siège surtout dans les macrophages sous épithéliaux et péri-capillaires au sommet du chorion villositaire.

L'absorption intestinale varierait en fonction inverse du stock

martial des macrophages, stock qui résulterait de la destruction des hématies âgées.

Les macrophages seraient responsables de la régulation de l'absorption digestive du fer.

Devenir du fer absorbé.

Le fer absorbé par la muqueuse duodénale, sort par le pôle vasculaire de la cellule. Dans le plasma il est aussitôt capté par la sidérophiline. Cette protéïne fournit le fer nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine ou dépose le métal dans les organes de stockage en prévention des besoins. Elle approvisionne aussi les précurseurs des enzymes ferriques qui sont : la succinodeshydrogènase, la xanthine-oxydase, l'acetyl-coenzyme-A-deshydrogènase, les cytochromes et les catalases.

Dans les cellules du système réticulo-endothélial de la moelle osseuse, la rate et dans le parenchyme hépatique le fer est stocké sous forme de ferritine, après la libération des liaisons avec la transferrine. La transformation en ferritine hépatique a été étudiée par Mazur chez le rat. Cette réaction nécessiterait la présence d'A.T.P. et d'acide ascorbique ; la ferritine restituerait le fer grâce à une réduction des liaisons disulfures ferriques, catalysée par la xanthine oxydase hépatique et aboutissant à la formation d'une ferritine ferro-sulphydryle, plus labile.

HEMOCHROMATOSE GENERALITES.

L'hémochromatose ou diabète bronzé est une affection d'origine génétique, lorsqu'elle n'est pas secondaire à une atteinte hépatique (cirrhose) ou à une hémopathie.

Jusqu'à présent il était admis que la transmission de cette maladie se faisait sur le mode dominant autosomique avec pénétrance complète chez l'homme, incomplète chez la femme es expressivité variable.

Mais grâce à une enquête génétique menée sur un échantillon significatif ; Saddi R. et J. Feingold, prouvent qu'il s'agit d'une maladie récessive autosomique.

Le diabète bronzé est dû à une augmentation de l'absorption martiale intestinale, qui a pour conséquence une surcharge en fer dans le parenchyme des principaux organes. Longtemps latente, elle s'extériorise dans la deuxième moitié de la vie, plus tardivement chez la femme du fait des hémorragies menstruelles.

Il existe une surcharge :

1°) cutanée :

qui se traduit cliniquement par l'existence d'une pigmentation particulière, grisâtre, ardoisée, terne sur tout le corps, prédominant à la face et sur la partie dorsale des mains.

La biopsie cutanée contient des dépots d'hémosidérine et il y a une augmentation de la mélanine dans la profondeur.

2°) hépatique :

L'hépatomégalie est constante, le foie est considérablement augmenté de volume et déborde très souvent à gauche.

Une splénomégalie s'y associe parfois mais sans circulation collatérale, ni hypertension portale.

La biopsie, élément du diagnostic, met en évidence des signes de cirrhose atrophique, avec macroscopiquement un parenchyme de coloration

roussâtre. Les amas d'hémosidérine prédominent dans les lobules hépatiques, le conjonctif et l'épithélium des canaux biliaires.

Paradoxalement les fonctions hépatiques restent longtemps subnormales. Malheureusement la dégénérescence maligne survient assez fréquemment.

3°) Pancréatique :

La surcharge en fer entraînant un diabète insulino-résistant. Cependant les études menées jusqu'à présent ne permettent pas de savoir si le diabète est directement lié à la surcharge ferrique ou s'il est la conséquence d'une altération des ilôts antérieure à la surcharge.

La biopsie pancréatique montre une atteinte importante des îlots de Langerhans, une forte quantité d'hémosidérine dans le tissu conjonctif et les acini exocrines.

Le diabète, difficile à équilibrer, nécessitant des doses croissantes d'insuline, a pour particularité de n'entraîner des complications dégénératives qu'à un stade tardif, pas de neuropathie, ni d'artériopathie, le fond d'oeil s'altère tardivement, la fonction rénale est peu atteinte. Mais il faut signaler que l'étude des capillaires de la peau faite par Romani J.D., Darnis F., Klotz H., objective des signes de microangiopathie presque constants au cours du diabète bronzé.

4°) Des glandes endocrines :

L'hypothalamus et l'hypophyse renferment des dépots de pigments ferriques. Leur atteinte est variable, d'où l'apparente discordance des déficits observés.

Certaines glandes peuvent être directement atteintes par la surcharge.

Thyroïde, prathyroïde : atteinte très fruste, les fonctions restent subnormales.

Surrénales : Les 17 OH et les 17 cétostéroïdes sont abaissés. Le test à la Métopirone est modifié ou non selon les auteurs.

La surcharge apparaît de manière inconstante sous forme de dépots d'hémosidérine dans la couche superficielle de la synoviale. Les ménisques peuvent être calcifiés comme dans les autres chondrocalcinoses et les zones de calcification ne contiennent pas de fer. Le fer interviendrait dans la genèse des troubles ostéo-articulaires soit en altérant les muccopolysaccharides de la substance fondamentale, soit en inhibant la pyrophosphatase.

Cliniquement, tous les syndrômes rhumatismaux sont représentés : arthrose, P.C.E. avec impotence fonctionnelle minime, accés pseudo-goutteux, arthralgies.

Radiologiquement, il s'agit d'images d'arthropathies sous-chondrales ou de chondrocalcinose, les deux types d'images se retrouvant parfois ensemble chez le même individu. L'ostéonécrose de la tête fémorale et la périostose engaînante sont plus rares.

A côté de ces arthropathies, l'ostéoporose est également très fréquente.

Glandes génitales :

La fonction génitale est très souvent perturbée chez l'homme, ce déficit se traduit cliniquement par : une dépilation, une impuissance avec azoospermie et l'atrophie testiculaire.

A l'examen histologique du testicule on constate l'absence de pigment ferrique dans les cellules de Leydig, les tubes et leurs parois, les dépots ne sont présents que dans les parois vasculaires. On ne peut dire si c'est l'altération des parois vasculaires qui rend compte de la raréfaction des cellules de Leydig, de la diminution des tubes séminifères et de l'épaississement de leur paroi, ou si ces modifications sont secondaires à un déficit de gonadotrophines hypophysaires. Les G.U.T. sont inférieures 5 us mais plus rarement les G.U.T. peuvent être supérieures à 10 us.

Chez la femme, lorsque la surcharge induit une ménopause précoce, l'atteinte périphérique prédomine, le taux de F.S.H. est augmenté ; les hémorragies menstruelles n'entravent plus la surcharge. Il est des formes sans ménopause précoce avec un taux normal de F.S.H. Les aménorrhées ne sont jamais primaires.
Au total la fertilité des sujets qui souffrent d'hémochromatose idiopathique est fortement diminuée.

5°) Cardiaque :

La fibre myocardique n'est pas touchée de manière uniforme, la surcharge se fait progressivement, les dépots grossissent peu à peu jusqu'à former des mottes ; puis la fibre dégénère réalisant une sidéronécrose du myocarde.

Les amas dans les faisceaux conducteurs de l'influx causent des troubles du rythme et de la repolarisation. La généralisation à tout le myocarde engendre une insuffisance cardiaque et des troubles du rythme graves. Une fois sur deux le décés de l'hémochromatosique est à mettre sur le compte de l'atteinte cardiaque.

6°) Ostéo-articulaire :

ESSAIS D'EXPLICATION PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE L'HEMOCHROMATOSE.

Les explications physiopathologiques sont nombreuses et variées. Pour certains il s'agirait d'une anomalie de répartition des macrophages de la muqueuse digestive ; pour d'autres il y aurait une carence en protéïne spécifique, d'origine gastrique, ou pancréatique, ou hépatique.

1°) Crosby a observé une anomalie de répartition de la ferritine.

Normalement la ferritine se situe dans les lysosomes des cellules intestinales et dans les macrophages sous-épithéliaux ou péricapillaires de la villosité.

Chez les sujets atteints d'hémochromatose la ferritine est absente des lysosomes, elle est extra-lysosomique. Par ailleurs Debray a constaté que le stock martial villositaire colorable, parsème toute la muqueuse au lieu d'être cantonné au sommet de la villosité.

Les macrophages qui contrôlent l'absorption de fer au niveau de la muqueuse étant indemnes de fer on conçoit très bien que l'absorption martiale soit augmenté.

2°) Murray et Stein ont étudié le rôle de la sécrétion pancréatique.

Depuis longtemps on sait que l'insuffisance pancréatique détermine une augmentation de la quantité de fer absorbé. Biggs et Davis auraient même réussis à corriger cette augmentation en administrant du suc pancréatique, chez l'animal, en 1963.

Pour Murray et Stein, l'hémochromatose serait due à un déficit en protéïne pancréatique spécifique réglant la quantité de fer absorbé.

3°) Mazur et Sackler, émettent une autre hypothèse :

Le fer ferrique de la ferritine est réduit en fer ferreux par la xanthine-oxydase hépatique. Le fer devenu ferreux, la ferritine se dissocie plus facilement en présence de sidérophiline plasmatique.

Mazur trouve un taux bas voire nul de xanthine-oxydase hépatique, dans les hémochromatoses idiopathiques. A l'appui de cette théorie il faut citer l'expérience de Powell et Emerson qui obtiennent une augmentation du

stock martial hépatique après administration d'Allopurinol (inhibiteur de la xanthine oxydase).

4°) En 1969, Davis fait une communication concernant la découverte et l'isolement d'une nouvelle protéïne gastrique, intervenant dans l'absorption martiale.

Le suc gastrique a le pouvoir de chélater le fer. Cette capacité est dûe à la présence d'une glycoprotéïne, que l'on a pu isoler, et à laquelle on a donné le nom de gastroferrine.

Cette protéïne est normalement secrétée en quantité suffisante pour fixer les 15 mg de fer ou plus, contenus en moyenne dans la ration alimentaire quotidienne.

La gastroferrine a un poids moléculaire de 260 000, elle résiste à la trypsine et à la pepsine. Elle contient 17 acides aminés parmi lesquels la sérine, la thréonine, des acides aminés aromatiques et soufrés et de la proline, pour moitié.

Elle est très riche en hydrates de carbone (85 %).

Pour une certaine concentration, la gastroferrine peut maintenir le fer en solution en milieu alcalin. Si la concentration augmente le complexe fer-gastroferrine est précipité. C'est grâce à cette propriété qu'on a pu identifier cette protéïne.

La gastroferrine entourerait les complexes colloïdaux de fer, d'une couche isolante empéchant la pénétration cellulaire du métal.

On pourrait donc déduire de l'étude des propriétés de la gastroferrine que l'hémochromatose est le résultat d'un manque de synthèse de cette substance ou d'une perte de ses propriétés.

Au total, ces théories toutes séduisantes pour expliquer l'hémochromatose, doivent, chacune, être une pièce du puzzle à reconstituer, et il manque encore beaucoup d'éléments, pour que l'on puisse comprendre le mécanisme exact de cette affection.

DIAGNOSTIC DE L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE.

Bien que la clinique garde une grande valeur d'orientation certains examens paracliniques permettent seuls d'affirmer qu'il s'agit d'hémochromatose idiopathique. La surcharge entraîne des perturbations biologiques spécifiques qui portent sur :

1°) Le fer sérique :

La sidéremie augmente fortement, elle dépasse 220 γ /l pour un homme et 205 γ /l pour une femme, si on utilise la technique de dosage préconisée par Jayle (Nle 120 γ à 135).

2°) La tranferrine ou sidérophiline :

Elle est moins abondante que normalement alors que son taux de saturation est très anormal, presque égal à un (Nl = 0,40).

La capacité totale de fixation est diminuée.

La capacité latente de fixation inférieure à 100 g/ 100 ml est un des critères du diagnostic d'hémochromatose.

3°) Courbe d'hypersidéremie provoquée :

Après administration de 4 cg de fer ferreux par kilo de poids par voie buccale, la courbe d'hypersidérémie provoquée reste plate en cas d'hémochromatose ; normalement il existe un pic au bout de 2 à 3 heures.

4°) Excrétion urinaire du fer :

Son augmentation est rendue évidente grâce au test au Desféral (desferrioxamine). Cette substance mobilise le fer de ses réserves et forme avec lui un complexe très soluble éliminé dans l'urine.

Le test consiste à injecter un gramme de Desféral en I.M. chez le sujet normal, l'élimination urinaire du fer passe de 300 γ à 1,5 mg par 24 heures.

Dans l'hémochromatose la sidérurie est au moins égale à 8 mg.

5°) La biopsie d'organe :

Biopsie hépatique ou cutanée, elle visualise l'accumulation de pigment ferrique grâce à la coloration spécifique de Perls.

6°) Evaluation du stock de fer de l'organisme :

Par dosage de l'hémosidérine myélinique après coloration au bleu de Prusse.

DIFFERENTS TRAITEMENTS DE L'HEMOCHROMATOSE.

L'idéal serait d'avoir un produit capable de diminuer l'absorption du fer au niveau du duodénum, mais à l'heure actuelle nous devons nous contenter de pallier les effets de l'accumulation martiale :

1°) Par le régime, on a essayé de diminuer l'apport alimentaire du fer, et on recommande aux sujets atteints d'éviter :

- Les aliments contenant plus de 10 mg de fer pour 10, c'est-à-dire le foie de boeuf, les haricots secs.

- Ceux qui en renferment de 2 à 5 mg pour 100 g soit :
le cresson, les huitres, le coeur, le jaune d'oeuf, les fruits secs, les lentilles, les épinards les rognons et le concentré de viande.

- Mais il faut surtout s'abstenir de boire du vin qui en contient 10 mg par litre.

2°) Par la prise de substances visant à diminuer l'absorption :

- Le phosphate (inositohexophosphate de Ca et de Mg), la phytine se sont montrés inefficaces.

- L'hydroxyde d'alumine qui inhiberait l'absorption du fer en augmentant le pH duodénal, et la desferrioxamine prise par voie buccale à la dose de 250 mg avant chaque repas, seraient plus actifs.

3°) En essayant de diminuer le stockage du métal dans les viscères :

- Par les chélateurs :

La desferrioxamine ou Desféral qui mobilise le fer de la ferritine et de l'hémosidérine en formant un complexe inactif, éliminé dans les urines.

Le sel monocalcique et trisodique de l'acide diéthylène triaminique penta acétique ou D.T.P.A. qui échange son atome de calcium contre un atome de fer dans les organes de stockage.

- Par soustraction de sang, la plus utilisée.

Une saignée de Icc équivaut à la perte de 0,5 mg de fer. L'application d'ankylostomes a les mêmes effets puisque l'Ancylostoma duodénale pompe 0,2 ml de sang par jour soit 0,1 mg de fer.

Un traitement symptomatique, en particulier du diabète, est le plus souvent associé au traitement déplétif.

A - ANKYLOSTOMIASE THERAPEUTIQUE.

L'ankylostomiase est une parasitose induite par deux espèces de petits vers cylindriques, nématodes ovipares, hématophaphes :

Ancylostoma duodénale.

Nécator américanus.

Ils ont comme caractère essentiel d'aspirer le sang au niveau de là muqueuse duodénale, réalisant ainsi une sorte de saignée interne permanente d'où l'intérêt de son utilisation dans le traitement de l'hémochromatose.

RAPPEL BIOLOGIQUE :

L'espèce Ancylostoma dudénale est la plus utilisée en thérapeutique parce qu'elle est plus répandue, moins aggressive pour l'organisme et qu'elle se développe sous des climats plus tempérés.

Morphologie :

Au cours de son existence, l'ankylostome passe successivement par les aspects morphologiques suivants :

1°) OEUF :

Les oeufs sont pondus par les femelles au niveau du duodénum et éliminés dans les selles 40 jours après l'infestation. Ils ont une coque lisse, mince, simple, non operculée et contiennent quatre blastomères. Ovales, réguliers, ils mesurent en moyenne 60μ sur 40μ .

2°) LARVES :

Elles évoluent dans le milieu extérieur.

Rhabditoïde : Elle sort de l'oeuf 24 à 48 heures après la ponte si le milieu extérieur est favorable. Elle doit son nom à la présence d'un oesophage à double renflement. La cavité buccale occupe une place importante (15μ) pour cette larve qui mesure 250μ sur 40μ . La queue très effilée atteint 75μ à 80μ , enfin l'ébauche génitale est peu nette.

Strongyloïde : longue de 500 à 600μ sur 25 à 30μ , elle a un oesophage qui ne possède qu'un seul renflement inférieur. Son corps est recouvert d'une gaine qui dépasse peu le corps et dont les striations sont

à peine visibles. L'extrémité postérieure longuement effilée se termine en un bout arrondi. (L'oesophage occupe le quart du corps de la larve).

Strongyloïde enkystée : la larve strongyloïde mue et garde autour du corps son enveloppe, réalisant l'aspect enkysté de la larve strongyloïde. Elle mesure 600µ et c'est elle qui infeste l'homme huit jours après l'éclosion de l'oeuf.

3°) ADULTE :

Il mesure 1 cm de long et vit dans le duodénum. Son extrémité céphalique tronquée par la présence d'une capsule buccale chitinisée est armée de deux paires de crochets qui s'agrippent à la muqueuse de la deuxième portion du duodénum. La cavité buccale est munie de dents pharyngiennes qui coupent la muqueuse pour la faire saigner. Le ver entrave la coagulation du sang en sécrétant un enzyme anticoagulant. Il tête la muqueuse sans la brouter. L'extrémité caudale est très légèrement effilée s'il s'agit d'une femelle, plus large formant une bourse copulatrice s'il s'agit d'un mâle. Cette bourse se temine en deux branches tridigités.
Chaque adulte vit en moyenne 4 ans et aspire 0,2 ml de sang par jour.

BREF RAPPEL DU CYCLE :

L'infestation se fait par passage transcutané des larves strongyloïdes enkystées, menacées de dessication. Les larves abandonnent leur enveloppe sur la peau et atteignent les capillaires veineux et lymphatiques dont elles suivent le courant jusqu'aux poumons.

Au 3ème jour les larves travervent la paroi des capillaires pulmonaires et sont dans les alvéoles, puis elles continuent à cheminer le long des bronches, de la trachée.

Le 4ème jour on les trouve dans le larynx, ensuite elles suivent l'oesophage, l'estomac, et gagnent le duodénum 8 jours après l'infestation. Là, elles s'installent définitivement et vont subir deux mues avant de devenir adultes, vers le trentième jour ; enfin les femelles fécondées pondent et quarante jours après l'infestation les oeufs sont retrouvés dans les selles.

SYMPTOMATOLOGIE DE L'INFESTATION :

Les signes de l'infestation traduisent l'irritation et la réaction des différents organes touchés au cours de la migration des parasites.

1°) La pénétration transcutanée.

entraîne des phénomènes allergiques tels que : un érythème papuleux prurigineux qui disparaît au bout de quelques jours. Les réactions peuvent être plus violentes lors des réinfestations : au lieu de pénétration des larves apparaît une urticaire puis des papules et des vésicules riches en polynucléaires éosinophiles vers le 2ème jour.

2°) Le passage dans les voies respiratoires.

La traversée du poumon reste cliniquement silencieuse ; mais l'arrivée des larves au niveau de la trachée est marquée par :

Au 4ème jour, des douleurs rétro-sternales, une toux quinteuse, la voix devient rauque, on note aussi une petite expectoration peu abondante, muqueuse, à saveur métallique : le catarrhe des gourmes.

Le 5ème jour, ces signes sont remplacés par une pseudo-angine, avec dysphagie, régurgitation, sensation de boule dans la gorge.

3°) Le transit dans le tube digestif.

Il est asymptomatique jusqu'à la fixation des larves sur le duodénum. Celle-ci est marquée par l'apparition au 20 ème, 30 ème jour d'une duodénite avec :

- des douleurs épigastriques simulant un ulcus,
- accompagnées de diarrhée, faite de selles mousseuses, jaunâtres, entraînant parfois un amaigrissement considérable.

Le transit baryté montre des anomalies du troisième duodénum, rigide ou plissé réalisant dans les cas typiques une image en feuille de fougère.

Cette duodénite dure un mois, mais surtout elle ne se reproduit pas lors des réinfestations.

VARIATIONS BIOLOGIQUES INDUITES PAR LA PARASITOSE :

On retrouve les signes classiques de parasitisme, essentiellement l'hyperéosinophilie, et les stigmates de la spoliation sanguine tels que

l'anémie ou la baisse du fer sérique.

1°) EOSINOPHILIE :

L'ascension du nombre des polynucléaires éosinophiles s'amorce dès la deuxième semaine et évolue selon la courbe de Lavier avec un maximum à la fin du troisième mois pour un taux de 50 à 75 %, suivi d'une descente progressive avec un taux de 25 % au bout du 9ème mois, et redevient subnormale deux à trois ans après.

2°) POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE :

Les globules blancs sont augmentés avec un maximum situé aussi vers le 3ème mois et 20 à 40 000 polynucléaires par mm3.

3°) L'ANEMIE ANKYLOSTOMIQUE :

Elle est proportionnelle au degré d'infestation. Constituée plus ou moins rapidement elle s'extériorise le plus souvent après la phase de duodénite. C'est une anémie qui passe par trois stades selon l'importance de la parasitose. Normochrome, hypochrome normocytaire puis enfin hypochrome microcytaire lorsque la spoliation sanguine est importante. Celle-ci dépend du nombre de vers qui puisent le sang de la muqueuse. Chaque parasite entraîne une perte de sang de 0,2 ml par jour.

4°) BAISSE DU FER SERIQUE :

L'anémie a pour conséquence d'abaisser le taux du fer sérique, des protéïnes plasmatiques et de l'albumine.

MECANISME DE LA BAISSE DU FER SERIQUE.

Les vers accrochés à la muqueuse duodénale se contentent de la pomper, ils ne la "broutent" pas. Les glandes de Lieberkhün qui pour certains interviennent dans l'absorption du fer ne sont pas touchées.

Layrisse a étudié l'absorption intestinale des sujets très infestés et il a constaté l'existence d'une anémie hypochrome, avec une disparition de l'hémosidérine médullaire, une chute du fer sérique et de l'hémoglobine pondérale.

Les biopsies de jéjunum ne montrent pas de changements spécifiques de la muqueuse. On note parfois une inflammation diffuse de la muqueuse

et de la sous-muqueuse. Rotta aurait trouvé une infiltration de cellules rondes et d'éosinophiles, des hémorragies muqueuses et sous muqueuses et dans certains cas une muqueuse atrophiée et nécrosée.

Il pourrait exister des troubles de l'absorption intestinale (avec diminution de l'absorption du fer) mais la fréquence des carences alimentaires et l'existence d'une sprue souvent associée, chez les sujets étudiés par cet auteur, ne permettent pas de conclure.

MODALITES DU TRAITEMENT.

Un nombre connu de larves strongyloïdes enkystées est administré par voie transcutanée.

A) Obtention des larves :

Par coproculture de selles de sujet infesté, contenant des oeufs d'ankylostomes, selon la technique de Fulleborn :

. Mélanger les selles à du charbon animal, dans une cupule en terre cuite, jusqu'à obtenir une pâte homogène.

. Verser un peu d'eau pure dans un cristallisoir.

. Déposer la cupule en terre cuite au fond de ce cristallisoir, et recouvrir d'une vitre.

. Porter le tout à l'étuve à 25° pendant huit jours.

Au bout de ce laps de temps, les larves sont recueillies dans l'eau, où elles ont migré par géotropisme négatif.

B) Application des larves :

Les larves sont comptées et déposées sur un morceau de buvard humide, déposé au contact de la peau du sujet à traiter, sur la cuisse ou sur la face interne du bras.

Les ankylostomes traverseront la peau lorsque le buvard sèchera.

L'inoculation est totalement indolore et les applications ne seront renouvelées que tous les quatre ans, durée de vie moyenne de l'ankylostome.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ET CONTROLE DE SON EFFICACITE.

L'infestation réussie se traduit par l'apparition d'un érythème prurigineux papuleux ou vésiculaire, au lieu d'application des larves.

L'évolution est suivie sur la courbe d'éosinophilie sanguine, d'hyperleucocytose, des hématies, de l'hématocrite, et sur le taux du fer sérique.

On connaîtra le degré de l'infestation par le comptage des oeufs dans les selles et on pourra en déduire la perte sanguine quotidienne. Une moyenne de 1 000 oeufs par gramme de selles correspond à 100 vers.

Technique de comptage des oeufs dans les selles de L.C. Brumpt.

. Peser une certaine quantité de selles.
. Diluer au 1/10 avec de la soude décinormale.
. Homogénéiser, tamiser.
. Agiter le liquide, prélever 1 ml avec une pipette graduée.
. Mettre la première goutte sur une lame pour examen microscopique.
. Compter le nombre de gouttes dans 1 ml de la solution.
. Examiner la lame et compter tous les oeufs contenus dans la goutte.

Le nombre d'oeufs par gramme de selles est obtenu en multipliant le nombre d'oeufs trouvés dans la goutte par :

Nombre de gouttes contenues dans 1 ml de solution X par la dilution X par le *coefficient de correction.

*Coefficient de correction :

0,5 pour les selles solides
1,5 " " " semi-liquides
2 " " " liquides.

Bien que le nombre des oeufs contenus dans les selles ne soit pas tout à fait proportionnel au nombre des vers lorsque ceux-ci sont très nombreux, cette technique de comptage reste un moyen commode pour apprécier l'intensité de la parasitose.

Le nombre d'oeufs étant connu on en déduit le nombre de vers et, sachant que chaque parasite utilise 0,2 ml de sang par jour, l'application

de 200 larves entraîne une perte quotidienne de 40 ml, soit l'équivalent de trois saignées de 400 ml par mois.

En outre, le comptage des oeufs permet de connaître le pourcentage des larves qui se sont fixées sur le duodénum, et d'adapter par une nouvelle application si besoin est, le nombre des parasites à la spoliation sanguine désirée.

A l'heure actuelle l'ankylostomiase est parfaitement contrôlée, grâce à l'existence de produits anti-helmintiques très efficaces, tels que :

Hydroxynaphtoate de béphénium (Alcopar) :

Il est très actif sur la souche d'Ancylostoma duodénale, gardée sans interruption depuis 1939 sur des malades ou des volontaires par L. Brumpt.

Il est utilisé à la dose de 5 g, prise le matin à jeun, dilué dans de l'eau très sucrée, à renouveler le lendemain matin.

Ce produit est très bien toléré et il n'y a pas de contre-indication.

Tétrachloréthylène (Didakène) :

1 ml/10 kg, par os, sujet strictement à jeun, alité. Attendre 5 à 6 heures avant de reprendre l'alimentation.

Produit un peu moins bien toléré, à n'utiliser que très prudemment s'il existe une atteinte hépatique, cardiaque ou rénale.

Thiabendazole :

50 mg/kg deux jours de suite.

L'ankylostomiase thérapeutique au cours de l'hémochromatose, semble être très bien supportée, mais en cas d'intolérance majeure : phénomènes allergiques intenses ou duodénite retentissant gravement sur l'état général du sujet on trouverait dans l'hydroxynaphtoate de béphénium une médication efficace et sans danger.

B - APPLICATION CLINIQUE.

L'inoculation d'ankylostomes dans un but thérapeutique a été pratiquée sur Monsieur J..., qui souffre d'hémochromatose idiopathique ; par Monsieur le Professeur L.C. Brumpt.

Le traitement symptomatique a été prescrit et contrôlé par Monsieur le Professeur R. Deuil (Hôp. St Joseph).

Monsieur J..., employé à la S.N.C.F. est né en 1914. C'est en 1957 au cours d'un séjour à l'hôpital d'Ivry que l'on découvre un diabète modéré (glycémie : 1,28 g/l) chez cet obèse léger : 87 kg pour 1,78 m.

Ce diabète s'accompagne d'une pigmentation apparue vers l'âge de 20 ans.

La palpation retrouve une hépatomégalie bien que Monsieur J... soit très sobre.

Le fer sérique atteint 240 γ, les protides totaux 77,5 g/l. En 1961 un bilan un peu plus approfondi de l'hémochromatose est entrepris.

1°) La pigmentation est retrouvée.

2°) Le foie dur dépasse de huit travers de doigt le rebord costal avec débord gauche.

Pas de rate perçue ni de circulation collatérale.

Tests hépatiques :

Taux de prothrombine 71 %
électrophorèse : bloc béta gamma
test de floculation : Hanger 0
Kunkel phénol 50 U Vernes.

3°) Diabète.

Le malade pèse 70 Kg.

Le diabète s'équilibre difficilement ; la glycémie est à :

1,05 g pour 26 U IPZ
2,05 g pour 14 U PZ

Au fond d'oeil les artères et les veines sont un peu dilatées et tortueuses, sans dessiner de signe du croisement. Pas d'exsudat ni d'hémorragie.

E.C.G. normal

Pas d'albuminurie, ni d'infection urinaire.

Compte d'Addis normal, protides à 71 g/l

Radio pulmonaire normale.

4°) Signes endocriniens.

La peau est sèche.
Les testicules sont petits, la pilosité réduite.
Le malade est impuissant, il n'a pas d'enfant.

Les dosages hormonaux sont normaux :

17 céto à 15 mg/24 h
17 OH à 7 mg/24 h
F.S.H. limite à 60 U.

5°) Signes négatifs.

Pas de crise douloureuse abdominale.
Pas de signe ostéo-articulaire,
et aucune atteinte cardio-vasculaire.

6°) Exploration du métabolisme du fer.

Fer sérique : 224 γ Capacité totale 464 γ
Capacité latente 240 γ
Coefficient de saturation de la sidérophiline 0,48.

7°) Bilan hématolgique avant traitement déplétif.

N.F.S. Hématies 4.450.000
Leucocytes 4.400 polynucléaire neutrophiles 64 %
éosinophiles 1 %
Lymphocytes 26 %
Hématocrite 45 %
Hémoglobine pondérale 15,2 g/l.

8°) Enquête génétique.

A l'interrogatoire on retrouve un grand-père diabétique, un oncle et un cousin anormalement pigmentés ; les circonstance n'ont pas permi de retrouver d'autres stigmates de l'hémochromatose chez ces sujets.

THERAPEUTIQUE.

Le diabète est équilibré par l'insuline.

Un régime alimentaire pauvre en fer est conseillé et en octobre 1961 Monsieur L.C. Brumpt inocule 190 larves strongyloïdes enkystées d'ankylostomes.

EFFETS DE L'ANKYLOSTOMOTHERAPIE.

CLINIQUE :

. Du 1er au dixième jour Monsieur J... se plaint d'un prurit au lieu d'infestation, avec réaction inflammatoire et croûteuse.

. Au 4ème jour on note une dyspnée avec toux et pseudo-angine.

. Trente jours plus tard apparaissent des signes de duodénite. La diarrhée importante nécessite l'utilisation d'élixir parégorique. L'état général reste bon.

RESULTATS PARACLINIQUES :

1°) L'éosinophilie augmente dans le mois suivant, pour atteindre son maximum à la fin du mois de décembre.

Date	X/61	XI/61	XII/61	III/62	V/62	III/66	X/66
Taux	1 %	28 %	56 %	47 %	17,5%	9 %	4 %

2°) Polynucléose neutrophile :

Maximale en novembre 1961 avec 13 200 globules blancs, elle retourne progressivement à la normale au bout d'un an.

3°) L'Erythropoïèse reste correcte malgré la spoliation sanguine. Pas d'anémie patente puisue le nombre des hématies est compris entre 4.450.000 et 4.000.000 ; l'hématocrite est à 43 %, la valeur globulaire oscille entre 1,03 et 0,96.

4°) Le fer sérique, passe de 224γ avant l'inoculation à 180γ, en Août 62 et 170γ un mois plus tard.

5°) L'examen coprologique dénombre 1 750 oeufs par gramme de selles en octobre 62 et confirme la vitalité des vers et la réussite de l'inoculation.

EVOLUTION DU DIABETE :

Il ne semble pas être influencé par la thérapeutique parasitaire.

Avant l'inoculation 26 U Insuline équilibrent la glycémie à 1,03 g/l.

Après inoculation :

date	XI/61	VIII/62	X/62	II/63	VI/63	X/63	VIII/65	1/67
glycémie	2,05	1,67	2,08	2,40	2,16	1,71	2,56	2,42
dose	20	22	24	24	25	25	27	30

Jusqu'au début du mois de Janvier 1967 la déplétion martiale n'a été effectué que par les ankylostomes et le taux du fer sérique a évolué comme suit :

date	8/62	10/62	6/63	10/63	10/65	10/66
FS	180 ♂	170 ♂	170 ♂	190 ♂	165 ♂	224 ♂

Depuis Janvier 1967.

Une saignée de 500 cm3 est pratiquée tous les mois en relais de l'ankylostomothérapie. Le malade supporte très mal la sujetion des saignées.

En mars 1968, nouvelle inoculation de 200 larves.

On constate alors que le teint s'est éclairci, la pigmentation persiste seulement à la face antérieure des jambes et dans le sillon du cou. L'état général est bon. Pas d'anémie ; protides totaux 79 g l'hématocrite varie entre 41 et 43 %. Le foie ne dépasse plus le rebord costal que de deux travers de doigt.

Utilisation du Desferal (desferrioxamine) en 1969.

En février 69 est pratiqué un test au Desferal qui donne les résultats suivants :

11.745 µg/vol le 1er jour
4.700 µg " 2ème jour
6.300 µg " 3ème jour

Les réserves de fer sont évaluées à 10 g, le fer sérique à 300

L'injection de un gramme de desferrioxamine en intra-musculaire provoque une élimination urinaire de 9,75 mg par 24 h en Mai 69
8,45 mg / 24 h en Juin 69
7,50 mg / 24 h en Sept 70

Le Desféral est alors abandonné.

Parallèlement à ce traitement, les saignées ont été continuées au rythme de 500 cm3 par mois, jusqu'à la fin de l'année 1969, date à laquelle le malade décide de cesser cette thérapeutique qu'il juge trop astreignante et pratiquée dans de mauvaises conditions. Il préfère une nouvelle réinfestation.

Troisième inoculation de 180 larves d'ankylostomes :

en Février 1970. Un peu plus tard le malade signale une réaction urticarienne assez intense consécutive à l'ingestion de coquillages (huitres). Ce phénomène allergique ne peut donc pas être rattaché avec certitude à l'infestation.

La parasitose a toujours été parfaitement tolérée et le malade se montre très satisfait de cette méthode.

Le fer sérique reste dans les limites de la normale, avec un taux de saturation correct.

Le diabète s'aggrave et nécessite des doses croissantes d'insuline.

En Mars 1971.

Monsieur J... pèse 72 kg pour 1,76 m

Il est passé contremaître et assume parfaitement son travail sans

absentéisme.

L'examen clinique donne les résultats suivants :

Il n'y a plus d'hépatomégalie,
pas de rate perçue ni de circulation collatérale,
Quelques angiomes stellaires,
pas d'énolisme,
Les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux,
Il n'y a pas de pyorrhée,
Quelques zones de lipoatrophie aux points d'injection de l'insuline.
Le teint reste clair, les troubles sexuels persistent,
Les aisselles sont glabres,
Pas de douleur abdominale, par d'arthropathie.
L'auscultation cardiaque est normale.

Au total l'hémochromatose est très bien compensée par l'ankylostomothérapie.

Deuxième Etude Clinique :

Monsieur B... a également été soumi à l'ankylostomothérapie par Monsieur le Professeur L. Brumpt, à la demande de Monsieur le Professeur R. Deuil.

Monsieur B..., lui, travaille dans le batiment, il est né en 1920. C'est à l'occasion de douleurs abdominales que l'on découvre en 1957 une hépatomégalie, le diagnostic de néoformation hépatique est avancé.

En 1960, un dosage du fer sérique effectué à la demande de son médecin traitant montre une élévation considérable du métal : 340 θ, l'interrogatoire et les signes cliniques évoquent aussi l'hémochromatose et le diagnostic est redressé.

1°) la pigmentation qui donne à Monsieur B...son teint gris métallique date de quelques années.

2°) Le foie dur, régulier, indolore, dépasse le rebord costal de

quatre travers de doigt.

La rate n'est pas perçue mais il existe une légère circulation collatérale.

Les tests hépatiques sont subnormaux :

Taux de prothrombine : 60 %
Cholestérol total : 2,20 g/l
estérifié : 1,60 g/l
Tests de floculation : Hanger 0
Mac Lagan 6 UV
Gros 2 ml

3°) Pas de diabète patent

Pas de glycosurie, courbe d'hyperglycémie paradiabétique en 1965 au cours de son hospitalisation à St Joseph :

- Glycémie à 1,88 à la 60 ème minute
1,15 à la 120 ème minute.

4°) Signes endocriniens :

Il existe une impuissance depuis quelques années. Les poils axillaires et pubiens sont rares et les testicules hypothrophiques.

Les dosages hormonaux sont perturbés :

17 céto : 5 mg/24 h en 1962

Test à la métopirone :

17 OH avant : 4,5 mg/24h aprés 2,5 mg/24 h
17 céto " : 2 mg/24h " 3,2 mg/24 h

5°) Autres signes :

Crise douloureuse abdominale : siégeant dans la fosse iliaque droite, accompagnée de diarrhée, elle permet la découverte de l'hépatomégalie.

Les douleurs articulaires sont également retrouvées. Les articulations des doigts et des mains sont parfois enflées et sensibles. Il existe une légère déformation.

L'atteinte cardio vasculaire, cliniquement muette, est objectivée

à l'E.C.G. par des troubles diffus de la repolarisation avec des extra-systoles supra ventriculaires.

Alcoolisme patent jusqu'en 1957, donc il s'agit d'une cihrrose bronzée, arrosée, non décompensée.

Ce Monsieur n'est pas diabétique, il a une fonction rénale normale, aucune atteinte du F.O.

6°) Exploration du métabolisme du fer :

fer sérique : 340 γ en 1962
552 γ en 1963 et 100 % de saturation
210 γ en Avril 1965 avant ankylostomothépie, la capacité totale était de 220 γ, la capacité latente 10 γ soit un taux de saturation de 95 %.

Biopsie rectale négative : pas de dépots visibles

A la laparoscopie : gros foie roux et lisse

Test au Desféral :

Après injection de 1 g de desferrioxamine le fer urinaire passe de 2,2 mg/24 h à 16,8 mg/24 h

7°) Bilan hématologique avant l'application des larves

4.575.000 Globules rouges
6.000 Globules blancs
204.000 Plaquettes
Protides : 81 g/l

8°) Enquête génétique et antécédents :

Pas de diabète familial

Père décédé d'une affection hépatique non précisée:

Une fille, qui bien que normalement réglée à 13 ans, avec un foie normal mesurant 8 cm sur la ligne mammelonnaire, a un fer sérique très élevéé : 260 γ

Capacité latente : 30 γ

Capacité totale : 290 γ coefficient de saturation : 90 %

THERAPEUTIQUE :

Avant l'application des ankylostomes le malade a subi trente saignées de 500cc au rythme de deux par mois, soit une perte de 15 litres de sang, puis il a reçu pendant un mois, soixante injections de Desféral.

Reprise des saignées au même rythme pendant cinq mois.

Enfin retour au Desféral pendant quarante jours (1g en une fois).

Parallèlement à ces divers traitements le fer sérique a évolué de la façon suivante : 205 γ en avril, 315 γ en mai.

En mars 1965, Monsieur B... est hospitalisé à l'hôpital St Joseph, pour une ankylostomothérapie demandée par son médecin traitant ; car ce malade, peu docile, accepte mal les saignées, qu'il fait pratiquer à intervalles irréguliers et en nombre insuffisant.

A cette date, on notait :

Une hépatomégalie, le foie mesurant 14,5 cm est palpé dans l'hypochondre gauche et jusqu'à l'ombilic.

La pigmentation persiste, prédominant aux parties découvertes avec des taches sur les mains.

Première inoculation en mai 1965.

A cette date le fer sérique est de 315 γ

En octobre il est redescendu à 219 γ

En décembre le fer sérique est à 164 γ

Le bilan hématologique :

Hématies : 3.810.000

Leucocytes : 13.800

Polynucléaires Neutrophiles : 19 %

Eosinophiles : 58 %

Basophiles : 0 %

Mononucléaires.....: 23 %

Valeur globulaire : 1

L'ankylostomothérapie, d'après ces résultats, a donc réussi, même en tenant compte d'une saignée de 500 cc subie en Novembre.

Malheureusement, Monsieur B... n'est pas revenu nous consulter et nous n'avons pas pu suivre plus longtemps les effets du traitement sur l'hémochromatose.

C - TRAITEMENT DE L'HEMOCHROMATOSE PAR LES SAIGNEES.

Le traitement le plus employé dans les hémochromatoses idiopathiques reste la saignée. Cette thérapeutique s'appuie sur la possibilité de mobilisation du fer stocké dans les vicères, pour synthétiser à nouveau l'hémoglobine des hématies, après spoliation sanguine.

La quantité de sang prélevée par semaine varie selon l'intensité de l'hémochromatose et le protocole établi par le médecin. En moyenne, au début du traitement, on propose une saignée hebdomadaire de 400 à 500 ml, puis tous les quinze jours.

Une saignée d'un litre entraîne une perte de 0,5 g de fer.

Un sujet hémochromatosique qui a un stock de fer de 30 g épuisera ce stock au bout de cinq années si on soustrait 1 litre de sang tous les mois. Lorsque la déplétion ferrique atteint 15 à 20 g on espace les saignées : une tous les mois, et le traitement est prolongé en tenant compte de l'augmentation de l'absorption qui persiste.

Le traitement est surveillé par dosages répétés de la sidérémie, du coefficient de saturation de la sidérophiline, des protides, du nombre des hématies, de l'hémoglobine pondérale, du taux des réticulocytes.

TOLERANCE DU TRAITEMENT.

On a depuis longtemps remarqué que comparativement à la quantité de sang perdu, l'anémie, quand elle existe reste modérée, ainsi que l'hypoprotidémie ; cependant, lorsque la courbe du fer sérique montre une hyposidérémie brusque, il faut penser que les saignées ont été trop abondantes et le fer sérique se reconstitue aux dépens de l'érythropoïèse, le rythme des saignées doit alors être ralentit, de même si on craint une déficience de la synthèse protidique c'est-à-dire en cas de :

Cirrhose décompensée, hypoprotidémie, hypoalbuminémie.

Certains préconisent la réinjection de plasma pour prévenir l'hypo-

protidémie. Cette précaution n'est pas prise systématiquement car les risques inhérents à l'utilisation du plasma ne contrebalancent pas les bénéfices que l'on peut en tirer.

CONTRE-INDICATIONS.

Les saignées sont déconseillées en cas de maladie fébrile intercurrente, d'insuffisance hépatique sévère, d'hémorragie et d'insuffisance rénale. L'anémie modérée ne constitue pas une contre-indication pas plus que l'insuffisance cardiaque, qui est parfois améliorée de façon spectaculaire par les saignées.

D - TRAITEMENT DE L'HEMOCHROMATOSE PAR LES CHELATEURS.

Les chélateurs captent les métaux avec lesquels ils forment des composés stables. Le métal se trouve à l'intérieur d'une molécule cyclique où il perd ses propriétés chimiques et métaboliques.

Les complexes non ionisés formés sont plus solubles que les sels du métal considéré ; moins toxiques et rapidement éliminés par le rein.

Les principaux chélateurs sont :

Acide éthylène diamine tétra acétique (E.D.T.A.)
- D pénicillamine
- Diéthylène triamine penta acétate (D.P.T.A.)
- Desferrioxamine.

Seuls les deux derniers ont une réelle action chélatrice sur le fer. Les chélateurs sont d'autant plus actifs qu'ils ont une constante de stabilité plus grande pour le fer ; et d'autant moins toxiques qu'ils ont une constante de stabilité basse pour les ions indispensables : Ca, K, Zn.

D.T.P.A. :

Il forme avec le fer ferrique des complexes très stables : constante de stabilité : 10^{28} ; cependant l'affinité du fer est plus grande pour la sidérophiline que pour le D.T.P.A., celui-ci est donc actif quand la sidérophiline est saturée ; il agit en chélatant le fer en excés lié aux protéïnes plasmatiques. D'autre part il subsiste un risque de dissociation du complexe D.T.P.A. fer, avec des altérations tissulaires possibles au niveau du foie et des reins.

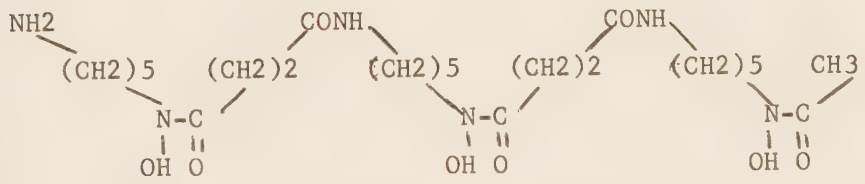
On utilise le sel monocalcique et disodique : Ca D.T.P.A. Na2 à la dose de 2 g par 24 h en cure discontinue : deux à trois jours par semaine, en IM avec de la procaïne car l'injection est douloureuse, soit directement en I.V. La sidérurie maximale obtenue par 24 h chez les sujets atteints d'hémochromatose idiopathique est de 28 mg.

DESFERRIOXAMINE.

Chélateur spécifique du fer, la desferrioxamine, est le produit du métabolisme d'un actinomycète : Streptomyces pilosus.
Ce streptomyces produit un antibiotique du groupe des sidéromycines la Ferrimycine est une sidéramine sans action antibactérienne mais deux fois plus riche en fer : la ferrioxamine. Bien que ses liaisons avec le fer soient très puissantes, on a réussi par procédé chimique à la débarrasser du métal, on obtient ainsi la desferrioxamine, particulièrement avide de fer.

La desferrioxamine base est une base faible, cristalisable, incolore, peu soluble dans l'eau, formée par la réunion de trois molécules d'acide trihydroxamique.

$H_2N-(CH_2)_5-NOH-CO-(CH_2)_2-COOH$ acide trihydroxamique



Desferrioxamine B

Chaque molécule de desferrioxamine fixe un atome de fer ferrique, 100 mg de cette substance en captent 9,3 mg, avec formation d'un complexe ferrique octaèdrique, de coloration rouge, soluble dans l'eau et facilement éliminé par le rein : la ferrioxamine.

En thérapeutique on utilise le méthane sulfonate de desferrioxamine, plus soluble que la desferrioxamine base.

La desferrioxamine prend le fer de la sidérophiline de la ferritine et de l'hémosidérine : l'affinité du fer pour la desferrioxamine est plus grande que pour la transferrine..La constante de stabilité est de 10^{31} pour la desferrioxamine et 10^{25} pour la sidérophiline.

Elle n'a aucune action sur le fer hémoglobinique et n'augmente

pas l'excrétion des autres ions ou métaux tels que : Ca, Na, K, Zn, Manganèse.

C'est un produit peu toxique bien toléré, on a noté une diminution du flux urinaire avec diminution de la filtration mais aucun accident rénal. La sidérurie est maximale pour 1 g de desferrioxamine par jour, elle ne dure pas plus de 24 h et se situe autour de 7,04 mg de fer par jour en moyenne.

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DIFFERENTES METHODES.

1°) Saignées.

C'est la méthode la plus utilisée. Elle réalise une déplétion facilement évaluable, sans variation individuelle et sans diminution de l'effet.

Elle a comme inconvénients d'être assez mal acceptée par les malades, mal suivie (période des vacances), elle nécessite la proximité d'un centre de transfusion et entraîne un absentéisme périodique, parfois mal compris par l'employeur. Par ailleurs elle peut être source d'anémie, et d'hypoprotidémie et on aurait constaté une augmentation de la fréquence des ulcères gastro-duodénaux et des troubles ostéo-articulaires chez les sujets saignés.

2°) Les chélateurs.

Ils sont employés dans les cas où la saignée est contrindiquée, c'est-à-dire s'il existe une anémie intense.

Le D.T.P.A. a plus d'inconvénients que d'avantages. Chélateur non spécifique, il appauvrit l'organisme en manganèse et en zinc.Toxique, on a décrit des cas de néphrite tubulaire sous D.T.P.A. ; On l'associe parfois à la desferrioxamine lorsqu'il est plus actif que celle-ci.

La Desferrioxamine, détoxicant spécifique, est très peu toxique, il n'y a pas de fuite urinaire des autres électrolytes, et pas de risque d'hypochromie puisque la desferrioxamine ne prend pas le fer de l'hémoglobine. Enfin, les injections sont indolores.

Pourtant, la desferrioxamine ne peut pas toujours être préférée aux saignées car la surveillance du traitement nécessite des dosages de la sidérurie répétés ; son efficacité est très variable d'un individu à un autre, son action s'épuise en quelques mois et son élimination rapide

dans les urines nécessite des injections quotidiennes, difficiles a faire accepter à des sujets déjà soumis à une insulinothérapi

La Desferrioxamine est moins active que les saignées, et l'on considère que cette thérapeutique peut être employée avec succès si l'injection quotidienne de 1 g de desferrioxamine fait éliminer au moins 15 mg de fer par 24 h. dans les urines.

3°) Ankylostomothérapie.

A côté de quelques inconvénients mineurs, cette méthode présente des avantages non négligeables. Certes, la primo infestation engendre du 30 ème au 60 ème jour une duodénite parfois mal supportée par le patient mais elle ne se reproduit pas lors des réinfestations. Par ailleurs, si les phénomènes allergiques cutanés sont à craindre après une nouvelle application de larves, ils restent toujours mineurs car ce ver est très adapté à l'homme, et ils réagissent très bien aux anti-histaminiques.

Il faut attendre un mois après l'infestation avant d'obtenir la spoliation sanguine recherchée. Cependant il faut noter que les protides gaspillés par l'ankylostome sont rédigérés dans le tube digestif ou réabsorbés, avantage par rapport à la saignée. Les oedèmes protéiprives constatés dans les zones d'endémie sont très tardifs par rapport à l'anémie, et n'apparaissent que chez les sujets très infestés.

Le rendement est variable selon la qualité des larves et la réceptivité du sujet.

Enfin bien que cette thérapeutique ait été parfaitement acceptée par Monsieur J... il faut quelquefois vaincre la répugnance des malades, et aussi celle de leur épouse, vis-à-vis de la parasitose.

On pourrait évoquer les risques de contamination ; s'ils existent évidemment dans les pays tropicaux, en France aucune contamination n'est possible, et il faut incister sur ce point.

A l'actif de cette méthode on peut dire qu'à part l'anémie, parallèle au nombre d'ankylostomes hébergés, il n'y a pas de complication vitale ni prédisposition à d'autres maladies. L'ankylostome jusqu'à un certain point est bénéfique : L. Brumpt (témoignage oral), n'a jamais observé de Béri-béri chez les porteurs d'ankylostomes. Après déparasitation, le Béri-béri s'installait. L'ankylostomothérapie, est bien tolérée, non toxique, facilement contrôlable par les vermifuges. Elle est d'application facile et non astreignante, puisque l'application des larves se fait tous les quatre ans. C'est une qualité très appréciable pour des sujets diabétiques déjà soumis à l'insulinothérapie.

C O N C L U S I O N S

L'hémochromatose idiopathique, maladie congénitale récessive autosomique dont on ne connaît pas la cause exacte, a pour conséquence une accumulation de fer dans le sang et les viscères, qui se traduit par :

- une pigmentation cutanée ardoisée,
- une hépatomégalie voire une cirrhose, l'hémochromatose étant également dénommée : "cirrhose bronzée",
- un diabète insulino-résistant,
- des troubles génitaux presques constants, associés ou non à d'autres signes d'atteinte endocrinienne,
- des anomalies du rythme cardiaque qui font toute la gravité de la maladie,
- enfin, plus accessoirement, une atteinte ostéo-articulaire.

Le traitement a pour but de diminuer le stockage du fer ; soit directement en le rendant biologiquement inactif, c'est le rôle des chélateurs ; soit indirectement, en accélérant la consommation du fer nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine, après spoliation sanguine. Celle-ci est réalisée par la saignée ou l'ankylostomothérapie.

Si la chélation me paraît plus rationnelle, parce qu'elle est spécifique, grâce à la desferrioxamine ; dans la pratique, elle est peu maniable car son action n'est pas constante. Les injections, douloureuses doivent être répétées quotidiennement, pendant plusieurs mois, si l'on veut obtenir une déplétion satisfaisante. Le contrôle de son efficacité nécessite le dosage du fer urinaire dans un laboratoire compétent.

La saignée s'est avérée la meilleure thérapeutique, aussi bien en France qu'à l'étranger, associée ou non aux autres méthodes. Cette soustraction sanguine dont on peut modifier le rythme et l'abondance selon le taux du fer sérique et de l'hématocrite, est très satisfaisante.

Pourtant, le malade traité se lasse vite des phlébotomies qui

l'obligent à se déplacer chaque semaine jusqu'au centre de transfusion. Les veines se thrombosent, les ponctions deviennent difficiles et douloureuses. Biologiquement, il s'ajoute à la perte des hématies, celle des protéïnes sériques, ce qui n'est pas à négliger pour les patients qui ont une atteinte hépatique.

L'ankylostomothérapie pallie tous ces inconvénients : l'application des larves, en nombre proportionnel à la perte que l'on veut obtenir, est indolore et ne sera répétée que tous les quatre ans. Elle réalise une microsaignée, mesurable, que l'on peut faire cesser à tout moment par un vermifuge. Les pertes en protides sont plus faibles, puisqu'une partie serait réabsorbée ou redigérée ; il y a peu de variation individuelle, les résultats sont constants.

L'ankylostome pénètre à travers la peau dans l'organisme où il ne se multiplie pas. Il vit électivement au niveau du duodénum, on ne connait pas de localisation extra-digestive et l'autoinfestation est impossible. En zone tempérée, les oeufs expulsés dans les selles ne se développent pas. Si exceptionnellement des larves viennent à éclore, elles sont rapidement tuées, dans les fosses d'aisance, par les produits de putréfaction. Il n'y a donc absolument aucun risque de contamination.

Les deux malades qui ont bénéficié de cette thérapeutique, se sont rapidement améliorés, le fer sérique a baissé de façon très significative chez les deux patients.

En ce qui concerne Monsieur J..., les résultats sont très encourageants, tant sur le plan clinique, que sur le plan biologique. Le teint s'est éclairci, l'hépatomégalie a disparu, l'état général est excellent. Il n'y a guère que le diabète et les troubles génitaux, sur lesquels l'ankylostomothérapie est sans effet, qui se sont régulièrement aggravés. Cet homme, traité déjà depuis dix ans, est entièrement satisfait par la méthode.

Monsieur B..., avait déjà des signes d'atteinte hépatique, cependant, on peut, là aussi, parler de réussite, puisque le fer sérique est passé de 315 ✗ à 205 ✗, après une seule application de larves. L'éosinophilie

atteignait 58 % six mois plus tard, ce qui est en faveur d'une bonne implantation des ankylostomes sur la muqueuse duodénale. Réussite partielle : nous n'avons pu ni contrôler, ni renouveler la thérapeutique ; et nous ne savons pas comment a évolué cette hémochromatose puisque le malade n'est pas revenu consulter.

Chaque méthode a ses indications propres, ses avantages, ses inconvénients, mais elles ont toutes comme point commun de nécessiter un traitement symptomatique associé, en particulier du diabète, des troubles hépatiques et génitaux. De ce fait, il me semble que l'ankylostomothérapie, qui réalise une déplétion sanguine, beaucoup moins astreignante et tout aussi efficace que la saignée, devrait occuper une place de choix dans le traitement de l'hémocromatose.

A C A D E M I E de P A R I S

U N I V E R S I T E R E N E D E S C A R T E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

N E C K E R - E N F A N T S - M A L A D E S

Année I9 — T H E S E — N° —

Pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

R A F F A R D Jacqueline , épouse B L A S Q U E Z

née le 3 Novembre I.942 , à Paris XIV ème

Présentée et soutenue publiquement le

L ' A N K Y L O S T O M O T H E R A P I E

dans l'hémochromatose idiopathique

Président : M. L.C. Brumpt

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADÉMIE DE PARIS

LE DOYEN

H. JEROME

B I B L I O G R A P H I E.

Albahary C., N. Phu Lich, Boudène C., Martin C. : Traitement de soustraction de fer dans les sidéroses. "Thérapie" 1964 XIX 201-217.

Albahary C. : La desferrioxamine et le sel calcique trisodique de l'acide diéthylène diamine penta acétique dans les sidéroses. "Presse Médicale" 1965, 73 n° 2.

Albahary C. : Traitement détoxicant actuel des hémochromatoses. "Omnipraticien français" XI.66

Bourel M., Lenoir P., Pecker S. : Les saignées répétées dans le traitement des hémochromatoses. "Sem Thérap" Fév. 1967 p 116-118.

Bricaire H., Luton J.P., Modigliani E., Valcke J.Cl. : Syndrome endocrinien des hémochromatoses. " Ann Méd Intern" 1972.

Brumpt L.C., Larivière M., Rousset : Polycopié de l'enseignement de copro logie de la faculté de médecine de Paris.

Brumpt L.C., et Ho Thi Sang : L'ankylostomiase. "Rev du Prat" XX n° 1, Janv. 70 p 61

Cattan : Absorption martiale. "Rev du Prat" XVII n° 13 1967 Pl. 948-58

Cattan : Considération sur le métabolisme du fer. "Bull Soc Méd Hop Paris" 116-16 p 1653, 1663, 1965.

Conrad M.E., Crosby W.H., : Intestinal mucosalm mechanisms controlling iron absorption. "Blood" 22-406 1963.

Conrad M.E., Weintraub L.R., Crosby W.H. : The role of the intestine in iron kinetics. "J. Clin. Invest" 43, 963 1965.

Conte M., Bodin F., et Mme Conte : Traitement actuel et pronostic des hémochromatoses essentielles. "Soc Méd des hop de Paris" n° 10 p (1966).

Conte M., Bodin F., et Mme Duhamel : Traitement des hémochromatoses par les saignées répétées. "Soc de méd des hop de Paris" séance 19.4.63

Darnis F. : les hémochromatoses. "La Nouv Pres Méd" 15.1.72, I n° 3 p 159

Darnis F., Mosse A., Breaute C., Delorme M.L. : Le traitement des hémochromatoses (à propos de 100 cas personnels) "Ann med Intern" 1972.

Davis A.E., et Badenoch J. : Iron absorption in pancréatic disease "Lancet" 2,6 (1962)

Davis A.E., et Biggs J.C. : Relationship of diminished secretion pancreatic to haemochromatosis "Lancet" 2,814 (1963)

Davis A.E. : Pancréas and iron absorption. "Amer jour dig disease" 12 p 293-302 (1967).

Davis A.E. : Isolation of gastroferrin from human gastric juice "biolo and biophy research" vol 37 n°3 1969 p 532.

Deuil R., Brumpt L.C., Mundler B., Puech H., Liguory C., Chanu P. : La pratique des saignées dans l'hémochromatose idiopathique. Un cas soumis à l'inoculation d'ankylostomes duodénaux "Sem des Hop de Paris" n° 5 (1965)

Debray C., Cattan D., Marche C. : Répartition du fer dans la muqueuse duodéno-jéjunale chez l'homme normal et au cours de circontances pathologiques diverses. Etudes histologiques. "Nle Rev Française d'hémat. 66-435-40 Mai Juin 66.

Dreyfus : La fonction testiculaire dans l'hémochromatose idiopathique "Revue franç d'endocri" (1969).

Gajdos : Biochimie du métabolisme du fer. "Presse Médicale" n° 29,73 (1965)

Granick S. : Iron tranport mechanisms in the intestinal tract in metabolism and function of iron. "19th Ross Pediatric Reseach Conferenc Ross labo, Columbus, Ohio p 15 (1956).

Hahn P.F., Bale W.F, Ross J.F., Balfour W.M. et Whipple G.H. : Radioactive iron absorption by the gastro-intestinal tract." J. Exp. Med." 78,169 (1943)
Hémochromatoses. " XXXIV congrés de médecine de Lyon" (1963)
Hémochromatoses. "Vie médicale" 47 Oct. 1966.

Layrisse M., Paz A., Blumenfeld N. et Roche M. : Hookworn anemia, iron metabolism and erythrokinetics "Blood" 18,61 (1961)

Layrisse M., Perez-Gimenez M.E., Roche M., Di Prisco E. : Study of urinary and fecal excretion of Cr 51 in man. Its use in the measurement of intestinal blood loss associated with hookworm infection."J. clin. invest". 36,1183 (1957).

Layrisse M. : Intestinal absorption tests and biopsie of the jejunum in subjects with heavy hookworm infection. "Ame jour of med trop" vol 113 (64)

Leger H., Balouet G., Kergonou A.M. et Meuge Ch. : Notre expérience dans 25 cas d'hémochromatose idiopathique, résultats du traitement par saignées "G.M. de France" 1.4.1966

Lenoir P., Allannic, Chauvel, Bourel : "Sem des hop" n°47, p 2.715-2719 (1965).

Mazur A., Green S. et Carleton A. : Mechanism of plasma iron incorporation into hepatic ferritin " J. biol. Chem" 235, 595 (1960)

Mirouze J. : Le devenir des hémochromatoses traitées par saignées répétées "Sem des Hop de Paris" n° 43 p 2299 (1964).

Moore C.V., Brown E.B. : Le métabolisme du fer. "Documenta Geigy" Acta clinica n° 5 (1967).

Pearson and Reich : Studies of ferritin and a new binding protein found in the intestinal mucosa of the rat "jour nutri" n° 69 p 137 (1969).

Pichot, Dorche, Perrot, Va chon : Utilisation de la desferrixamine B injectable dans la surcharge ferrique des hémochromatoses
"Revue Lyonnaise de médecine" XIV n° 6 p 241-248, 30.III. 1965.

Policard : Elements de pathologie cellulaire. Masson (1968)

Renoux M., Mikol C. : Chélation "Presse Médicale" 72 n° 52, 5.XII.1964.

Romani J.D., Darnis F., Koltz H.P. : Hémochromatose idiopathique et angiopathies. "Ann de Méd Intern" (1972).

Saddi R., Feingold J. : Hémochromatose idiopathique et diabète "Rev. franç. Etu. Clin. Biolo" n° 14, 252 (1969)

Saddi R., Feingold J. : Hémochromatose idiopathique, maladie récessive autosomique. "Revue, franç. étu. clini, et biolo" n° 14,238 (1969)

Schachter D., Dowdle E.B., Schenker H. : Active transport of Fe 59 by everted segments of rat duodenum. "Amer J. Physiol" 198, 609 (1960)

Schachter D., Manis J.G. : Active transport of iron by intestine : features of the two-step mechanism. "Amer J. Physiol" 203, 73 (1962).

Symposium sur le métabolisme du fer. "Atti della accademia Lombarda" vol 20 (1965).

Vigoureux G. : Le traitement des polyglobulies ; l'ankylostomothérapie. Thèse Médecine Paris. Imp Foulon 1945.